

중추신경의 면역 및 염증 조절

연수강좌

이덕철

연세대학교 의과대학 가정의학교실

서론

우리의 마음이 신체 질병이나 건강 유지 혹은 건강 증진과 밀접한 상호 연관성이 있다는 것은 이미 매우 오래 전부터 인류가 갖고 있던 생각이다. 실제로 일상생활 속에 느끼는 즐거움이나 기쁨, 그리고 행복감은 물론 이와 반대의 경우 분노, 격한 감정, 두려움, 좌절감 등의 감정이 건강이나 신체기능, 그리고 질병에 직접 혹은 간접으로 영향을 준다는 사실은 이미 많은 연구들을 통해 밝혀져 있다.¹⁻³⁾ 그러나 이들이 상호 영향을 주고 받는 경로나 기전이 과학적으로 밝혀지기 시작한 것은 Hans Selye의 선구자적 연구 이후의 일이다.⁴⁾ 더 나아가 최근 연구들을 통해 우리의 뇌가 자율신경계와 신경 내분비계 경로를 통해 체내 면역기능을 조절하며 말초의 면역시스템은 다양한 경로를 통해 뇌기능에 영향을 줄 수 있다는 사실을 알게 되었다. 이를 정신신경면역학이라 부르기도 하는데 우리 신체의 마음과 신경계 그리고 면역계가 상호 영향을 주고받을 수 있도록 연결되어 있음을 시사해 준다. 즉 마음 혹은 감정은 신경자극, 내분비호르몬과 상호 연관되어 면역시스템에 영향을 주며 균형과 항상성을 유지하기 위해 되먹임 기전도 활용된다. 특히 최근 신체 내 염증과 심혈관계질환, 제 2형 당뇨병, 암과 같은 노화관련 질환들과 밀접한 관계가 있음이 밝혀지고 있어⁵⁻⁷⁾ 이 질병들의 예방과 건강 증진을 위해 정신신경면역학 분야는 잘 연구되어야 할 분야이다. 하지만 아직도 많은 사실들이 밝혀져야 할 새로운 분야이고 매우 복잡하고 방대한 분량이므로 본 란에서는 중추의 면역기능 특히 염증 조절기능에 대한 내용을 간략히 살펴 보고자 한다.

Cytokine theory of disease

체내 조직이 손상을 입거나 병원균이 침입하면 염증 반응의 기본적인 현상인 통증, 부종, 발적과 함께 열감을 느끼게 된다. 이것은 침입한 병원균에 대한 1차적 선천면역(innate immunity)에 의한 방어 기전으로 시토카인(cytokine)이 핵심적인 역할을 담당한다. 시토카인은 면역세포에서 생성되는 단백질 인자로서 면역반응의 제어 및 조절, 항암작용, 항 바이러스 작용을 하는 물질을 말하며 종양괴사인자(TNF), 인터루킨-1 (IL-1), 인터루킨-6 (IL-6), high mobility group B1 (HMGB1) 등이 이에 속한다. 이러한 체내 면역반응은 매우 독성이 강하여 필요 시 생성되고 체내 위험이 사라지면 즉시 생성이 억제 되도록 매우 엄격하게 조절되어야 한다. 이러한 조절 작용이 깨지면 염증반응이 지속적이고 광범위하게 일어날 때 신체조직의 손상과 질병이 발생한다.

의학계에서는 비교적 최근까지도 체내 면역반응은 우리 몸에 이로운 역할만 할 뿐 해로움을 주지는 않을 것으로 생각되었다. 그러나 Lewis Thomas가 자신의 책 'The lives of a cell'에서 실험동물에게 지질 다당류(lipopolysaccharide; LPS)를 주입했을 때 치명적인 자기 붕괴가 초래 되는 것을 기술하며 체내 면역반응이 세밀하게 조절되어 작동되지 않을 때 심각한 손상을 초래 할 수 있음을 설명하였다.⁸⁾ 그 이후 심한 감염증이 있을 때 발생하는 쇼크, 조직괴사, 출혈성괴사, 순환허탈 등도 병원균에 의해 발생하는 것이 아니라 체내 면역반응에 의한 현상임이 밝혀졌고 1980년대 들어 시토카인이 발견되면서 이들이 신체에 이로운과 해로운 작용을 할 수 있는 양면성이 있음을 알게 되었다. 즉 시토카인이 조절되지 않고 면역세포에서 과도히 생성되면 질병의 증상과 징후 손상 등이 나타나는데 이를 질병의 시토카인 이론이라 부른다.⁹⁾ 실제로 최근 연구들에 의하여 시토카인의 과다 생성이 류마치스 관절염, 크론병, 염증성 장 질환, 동맥경화, 제

2형 당뇨병, 알츠하이머 치매, 다발성 경화증, 우울증, 정신 신체 장애 등의 질병 발생과 관련되어 있음이 밝혀 졌다.¹⁰⁻¹²⁾ 1990년대부터 류마치스 관절염, 염증성 장질환 등 일부 질병에서 종양괴사 인자의 억제 약물이 효과를 거두는 것도 시토키인 이론을 간접적으로 증명해 준다 할 수 있다.

시토키인은 일차적으로 효과기(effector)와 신호분자(signal molecule)의 속성을 동시에 갖고 있다. 예를 들어 종양괴사인자는 세포괴사수용체에 결합하여 감염되었거나 손상된 세포를 죽이는 역할을 하고 인터루킨1- β 와 함께 중추에 전달되어 발열에 관여하여 세균의 박멸을 돕는다. 또한 시토키인은 혈관의 투과성을 증가시키고 혈관내피에서 부착분자(adhesion molecule)의 생성을 증가시켜 세균침입부위에 면역세포가 모이는 것을 조장한다. 인터루킨-6는 급성 감염기에 간에서 CRP의 생성을 촉진시킨다.

시토키인은 질병이 발생했을 때 피로감, 무력감, 식욕부진, 우울감, 근육통과 관절통과 같은 급성 질병 행동 양상도 시토키인의 중추신경계의 역할에 기인함은 여러 실험들을 통해 증명 되었다.¹³⁾ 또한 시토키인의 과다 생성은 여러 가지 질병의 대사적, 면역학적, 병리학적 현상을 유발하는데, 종양괴사인자는 쇼크, 조직손상, 관절염, 염증성 장 질환 질환의 발생과 관련이 있고 인터루킨-1은 관절염, 건선, vascular leak syndrome과 인터페론 알파는 발열, 우울증, 질병행동(sickness behavior), 그리고 HMGB1은 폐혈증, 관절염, 질병행동과 관련이 있다.¹⁴⁾ 최근들어 신경전신학적 질병도 염증과 시토키인이 병인에 중요한 역할을 담당한다는 증거들이 밝혀지고 있다. 특히 우울증 환자의 말초혈액과 뇌척수액에서 염증서어 시토키인이 증가되어있고 케모카인, 부착분자, 프로스타그란딘 수치가 증가 되어 있으며 장기간 시토키인이나 유도인자(LPS나 예방주사)를 주입하면 우울증과 불안증이 발생하기도 하는데 이는 시토키인이 뇌 중추에 작용하여 뇌전달물질의 대사 신경내분비 기능의 변화, 신경가소성(neural plasticity)에 영향을 주기 때문이다.¹⁵⁾ 또한 신체화장애(somatization)도 병원균 침입이나 내제된 위험 신호에 대한 들 신경계(afferent nervous system)나 시토키인 생성을 체액(humoral) 경로를 통해 중추신경으로 전달되어 주관적, 행동학적, 대사적 관점에서 질병양상을 보이는 것이라 생각 할 수 있다.¹⁶⁾

면역염증 반응의 조절

앞서 설명한 바와 같이 병원균침입 혹은 스트레스에 의한 염증성 시토키인 생성은 손상된 조직이나 병원균의 제거 목적이 달성되면 자신의 정상 신체 조직의 손상을 방지하기 위해 효과적으로 절제되고 조절될 필요가 있다. 말초에서는 염증반응시 인터루킨-10 (IL-10), transforming growth factor- β (TGF- β) 등과 같이 대식세포에서 종양괴사인자의 생성을 억제하는 항 염증인자가 생성되어 과도한 염증 반응을 억제한다. 그러나 염증조절의 총체적인 조절을 관장하는 곳은 바로 중추신경계이다. 말초의 염증이나 스트레스의 신호는 체액성이나 신경 경로를 통해 전달 되는데 이후의 가장 중요한 항 염증의 신체 반응은 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA) 축에 의한 부신피질 호르몬 생성과 교감신경계의 자극에 의한 카테콜라민 생성이다. 이 HPA 축의 시상하부는 변연계와 직간접으로 연결되어 스트레스나 불안 두려움, 분노 등의 외부 환경이나 감정적 변화에 대한 면역내분비적 반응도 나타나게 한다. 또한 최근 부교감 자율신경에 의한 염증 조절 기전이 최근에 밝혀졌는데 부교감 신경에 의해 항 염증작용을 보여 과도한 염증성 반응에 의한 신체 손상을 조절 한다.

1. 신경전달경로

자율신경계는 체내의 생리적 상태를 특별한 감각 수용체를 통해 원시뇌(변연계, 뇌간, 시상하부 등)에 전달하고 다시 교감신경이나 부교감신경의 자극을 통해 생명과 직결되는 심폐 기능, 위장관기능 등의 항상성을 유지한다. 원시뇌로 들어온 신호 중 약 1% 정도만이 대뇌 피질로 전달되므로 대부분은 무의식에서 조절된다. 하지만 기본적인 자율신경계 기능도 대뇌에서 나오는 신호로 조절 될 수도 있는데 바이오 피드백 등의 훈련들 통해 부교감 신경을 흥분시켜 맥박을 조절 할 수 있는 것이 그 예이다. 신경경로에 의한 염증 신호의 전달은 미주신경에 의해 이루어진다. 염증의 자극이 미주신경을 직접 혹은 시토키인에 의해 간접적으로 자극 한다. 이 경로를 통해 중추신경은 시토키인의 농도가 아주 낮아도 말초의 염증이나 조직손상을 인지 할 수 있다. 미주 신경은 간, 폐, 신장, 위장관 등 외부 병원균이 침입하는 경로에 분포하기 때문에 체내면역 정보를 중추에 전달하는 역할을 잘 수행 할 수 있다. 미주 신경은 연수의 등쪽미주복합체(dorsal medulla oblongata; DVC)에서 종지 하는데 DVC는 고립로핵

(nucleus tractus solitarius; NTS)과 미주신경의 등쪽신경핵(dorsal motor nucleus of the vagus; DMN)과 맨아래구역(area postrema; AP)이 여기에 속한다. 이중 AP는 혈관뇌장벽이 없어 말초 시토카인이 뇌로 전달 되는 중요한 경로가 된다. 미주 신경에 의한 자극은 주로 NTS를 거쳐 시상하부로 전달되어 자동면역기능과 내분비계를 연결시키고 조정하는 역할을 한다.

2. 체액성 전달 경로(humoral pathway)

시토카인이 말초에서 중추로 전달되는 과정은 몇가지가 있다.¹³⁾ 우선 말초의 IL-1 β 나 종양괴사인자 등은 혈액뇌장벽을 직접 통과하여 뇌척수액에 도달 될 수 있다. 또한 혈중 시토카인 농도가 높을 경우 수용체매개전달(carrier-mediated transport) 방법에 의해 뇌로 신호를 전달 할 수도 있다. 그리고 앞서 언급했듯이 혈액뇌장벽이 없는 AP의 뇌실주위(circumventricular site)를 통해, 그리고 혈관내피세포에 작용하여 산화질소나 시클로옥시제나제를 활성화시키는 간접적인 방법으로 중추신경계를 자극하여 신호를 전달한다. 중추 신경내로 직접 혹은 간접적으로 전달된 시토카인의 신호는 프로스타글란딘 합성 증가, 산화 스트레스 증가 등의 다양한 작용을 하고 궁극적으로 HPA축과 자율신경을 자극하게 된다.

3. 시상하부-뇌하수체-부신 축

HPA 축에 의한 체내 면역기능 및 염증 조절은 이미 잘 알려져 있다. HPA 축의 구성은 시상하부의 뇌실결핵(paraventricular nucleus; PVN), 뇌하수체 전엽(anterior pituitary gland), 그리고 부신 피질이다. PVN의 신경세포가 코르티코트로핀분비호르몬(corticotrophin releasing hormone; CRH)을 생성하여 뇌하수체 문맥 혈액시스템(pituitary portal blood system)으로 분비되어 뇌하수체 전엽을 자극하면 부신피질 자극 호르몬(adrenocorticotropin hormone; ACTH)이 분비된다. ACTH는 부신 피질에서 코르티솔의 생성을 촉진한다. 코르티솔은 심근수축력을 높이고 혈관에서 노르에피네프린의 작용을 민감하게 만들어 스트레스에 적응하게 할 뿐만 아니라 강력한 항염 작용을 나타낸다. 이와 관련하여 HPA 축은 신체적 위협이나 스트레스, 그리고 전염증성 시토카인에 의해 활성화 된다.

번연계의 이상은 많은 주요한 신경정신학적 질환과 관련이 있는데 HPA 축 조절에 영향을 준다. 해마와 전전두엽피질(prefrontal cortex)은 HPA 축을 억제하며 편도(amygdale)는

활성화 시킨다.¹⁷⁾

HPA 축의 과다 혹은 둔감한 반응은 질병과 연관이 있는데 스트레스나 자극에 민감하게 반응하여 부신 피질 호르몬이 과다 생성되면 면역력이 저하되어 염증에 쉽게 걸리게 되고 적절히 반응하지 못한 경우는 자동면역 염증질환에 걸리기 쉽다. 실제로 사람에서 류마치스 관절염, 전신홍반루푸스, 쇼그렌 증후군, 알러지성 천식, 아토피성 피부질환 등에서 HPA 축이 자극에 둔감한 반응을 보인다.¹⁸⁾

4. 자율신경에 의한 염증 조절

모든 일차(흉선, 골수) 혹은 이차 면역 기관(임파절, 비장, 조직 등)은 교감신경절이후 신경세포에 의해 교감신경이 분포한다. 부교감 신경은 분포 되지 않기 때문에 면역 기관의 기능 조절은 주로 교감신경에 의해 이루어 진다고 추측 할 수 있다. 기척수의 후근절(dorsal root ganglia)이나 시토카인등에 의해 자극이 중추로 전달면 교감신경계의 베타 2 아드레날린 수용체의 의하여 노르에피네프린은 선천적 면역계 뿐만 아니라 후천적/적응 면역계에 속한 면역세포의 활동을 억제 한다.¹⁹⁾ 부교감 신경에 의한 염증 조절 경로로 Tracey 등은 콜린성 항염증 경로(cholinergic anti-inflammatory pathway)를 발표하였다.^{20,21)} 이경로는 미주신경의 날 신경(efferent nerve)와 신경전달물질인 아세틸 콜린, 그리고 니코틴 아세틸콜린 수용체의 $\alpha 7$ 소단위로 구성된다. 미주 날신경을 전기자극하면 간이나 비장, 심장에서 종양괴사인자의 생성을 억제하고 endotoxemia, 나 허혈-재관통 손상(ischemia-reperfusion injury), 출혈성 쇼크시 등 시토카인이 과다 분비 되는 질환에서 종양괴사인자의 생성을 억제한다.¹⁴⁾ 동물 실험에서 미주신경을 절단하면 염증성 자극에 종양괴사인자의 생성이 유의하게 증가한다.²⁰⁾ 또한 콜린항진제인 니코틴이나 아세틸콜린은 내독소로 자극한 사람의 대식세포에서 종양괴사인자의 생성을 억제한다. 하지만 항염증시토카인인 IL-10의 생성은 변화가 없다.^{20,21)} 이러한 결과로 미루어 볼 때 부교감 신경의 자극이 체내의 염증 조절과 항상성 유지에 중요한 기능을 갖고 있음을 알 수 있다.

임상적 의미와 전망

신체의 면역시스템은 외부에서 우리 몸과 마음에 닥쳐오는 위협들에 대응하여 우리를 보호하기 위해 반응한다. 우리

의 뇌는 이러한 반응의 중추적 역할을 하는데 뇌와 시토카인 그리고 신경경로로의 소통이 밝혀지면서 이와 관련된 질병의 관점에 새로운 지평을 열고 있다. 특히 염증에 대한 자율신경의 역할 특히 부교감 신경의 항염증 경로가 밝혀지면서 자율신경의 균형을 이루고 필요 시 부교감 신경의 기능을 이를 향진시킬 수 있는 물질과 방법들의 도입 등에 새로운 기대를 갖게 한다. 말초 미주신경 자극, 콜린성항진제, 시토카인 억제 물질 사용 등은 이미 연구가 되고 있다.^{21,22)} 그외 측면, 명상, 기도, 바이오피드백, 침술 등도 부교감 신경 향진을 통한 자율신경의 조화 및 항염효과에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Vitetta L, Anton B, Cortizo F, Sali A. Mind-body medicine: stress and its impact on overall health and longevity. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:492-505.
- Salovey P, Rothman AJ, Detweiler JB, Steward WT. Emotional states and physical health. *Am Psychol* 2000; 55:110-21.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
- Selye H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973;61:692-9.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor *circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
- Li Q, Withoff S, Verma IM. Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin. *Trends Immunol* 2005;26:318-25.
- Thomas L 1978. The lives of a cell; notes of a biology watcher. Penguin Books. New York. New York, USA.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007;117:289-96.
- Ratsimandresy RA, Rappaport J, Zagury JF. Anti-cytokine therapeutics: history and update. *Curr Pharm Des* 2009;15:1998-2025.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
- Dantzer R. Somatization: a psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:947-52.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995;57:1011-26.
- Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med* 2005;257:156-66.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65: 732-41.
- Dantzer R. Somatization: a psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:947-52.
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1201-13.
- Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001;169: 429-35.
- Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun* 2007;21:736-45.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405(6785):458-62.
- Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421(6921):384-8.
- Treede I, Braun A, Sparla R, K?hnel M, Giese T, Turner JR, et al. Anti-inflammatory effects of phosphatidylcholine. *J Biol Chem* 2007;282:27155-64.